



К ВОПРОСУ О РОЛИ АПОПТОЗА В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И РЕСТЕНОЗА ЗОНЫ РЕКОНСТРУКЦИИ

Рязанский государственный медицинский университет, г. Рязань,

Российская Федерация

Апоптоз представляет собой модель генетически запрограммированной гибели клеток и основной механизм, с помощью которого ткань удаляет ненужные или поврежденные клетки. Как в физиологических, так и в патофизиологических условиях различные факторы, включая механические силы, активные формы кислорода и азота, цитокины, окисленные липопротеины, могут влиять на апоптоз сосудистых клеток. Сигнальный путь гибели Fas / Fas-лиганда / каспазы, семейство белков Bcl-2 / митохондрии, ген супрессии опухоли p53 и протоонкоген c-myc могут активироваться в атеросклеротических поражениях и опосредовать гибель клеток во время развития атеросклероза. Аномальная экспрессия и дисфункция этих генов, регулирующих апоптоз, могут ослаблять или ускорять гибель сосудистых клеток и влиять на целостность и стабильность атеросклеротических бляшек. Выяснение молекулярного механизма, который регулирует клеточную гибель, может помочь разработать новую стратегию лечения атеросклероза и таких осложнений, как рестеноз зоны реконструкции. На сегодняшний день до конца остается неясна роль показателей апоптоза в развитии атеросклероза и его основных осложнений. Требуется дальнейшее изучение данной проблемы для более глубокого понимания патогенеза атеросклероза и рестеноза зоны реконструкции и разработки эффективных методов лечения.

Ключевые слова: апоптоз, рестеноз, атеросклероз, белки Bcl-2, каспазы

Apoptosis is a model of genetically programmed cell death and the main mechanism that allows to remove the unwanted, old or damaged cells. In both physiological and pathophysiological conditions, various factors, including mechanical forces, reactive oxygen and nitrogen forms, cytokines, oxidized lipoproteins can affect vascular cell apoptosis. The signaling pathway of Fas / Fas- ligand / caspase death, the Bcl-2 / mitochondria family of proteins, the p53 tumor suppression gene, and the c-myc protooncogene can be activated in atherosclerotic lesions and mediate cell death during the development of atherosclerosis. Abnormal expression apoptosis-regulating genes and their dysfunction can weaken or accelerate apoptosis of vascular cells and affect the integrity and stability of atherosclerotic plaques. Further findings of the mechanism that regulates apoptosis can help develop a new treatment strategy for atherosclerosis and its main complication, restenosis of the reconstruction zone. At present, the role of apoptosis indicators in the development of atherosclerosis and its main complications remains unclear. Further study of this problem is required for a deeper understanding of atherosclerosis pathogenesis and restenosis of the reconstruction zone and the development of effective treatment methods.

Keywords: apoptosis, restenosis, atherosclerosis, Bcl-2 proteins, caspases

Novosti Khirurgii. 2020 Jul-Aug; Vol 28 (4): 418-427

The articles published under CC BY NC-ND license

To the Question of the Role of Apoptosis in the Development of Atherosclerosis and Restenosis of the Reconstruction Zone

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, E.A. Klimentova, A.A. Egorov



Введение

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) поражает приблизительно от 2% до 3% всего населения России в целом, что составляет 20% от всех заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Эндоваскулярный метод лечения (баллонная ангиопластика (ЧТБА) или стентирование) является ведущей стратегией лечения и становится первым выбором для симптомных пациентов с ОААНК. Однако у многих пациентов с ОААНК, которым было выполнено ЧТБА или стентирование, в течение 1 года развивается рестеноз зоны реконструкции. Например, по данным J.W. Roh et al., первичная проходимость

после стентирования бедренно-подколенного сегмента артерий нижних конечностей составляет 85,2% через 1 год и 65,3% через 2 года [2]. Травма сосудов, вызванная ЧТБА, вызывает чрезмерную пролиферацию гладкомышечных клеток артерии (ГМК), играющую ключевую роль в процессе рестеноза. Применение стентов или баллонов с лекарственным покрытием эффективно уменьшает риск развития раннего рестеноза, ингибируя пролиферацию ГМК. Тем не менее, клеточно-специфическая особенность лекарственного покрытия также может повредить эндотелиальные клетки, что вызовет тромбоз или рестеноз [3, 4].

Апоптоз — это многокомпонентный запрограммированный процесс гибели клеток,

который характеризуется такими процессами, как конденсация хроматина, ядерная фрагментация, образование апоптотических пузырьков и последующий фагоцитоз иммунными клетками. Сложные взаимодействия между внеклеточными факторами микроокружения и внутренней экспрессией генов происходят до начала апоптоза.

Патофизиология апоптоза

Патофизиология атеросклероза является сложной, включающей как апоптоз, так и пролиферацию ГМК на разных стадиях его прогрессирования. Окислительная модификация липидов и воспаление по-разному регулируют апоптотический и пролиферативный ответ сосудистых клеток при прогрессировании атеросклеротического поражения. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) являются мощным индуктором апоптоза сосудистых клеток путем повышения экспрессии медиаторов смерти, таких как p53, Fas и Fas-лиганд (FasL). В цитоплазме имеется группа аспартат-специфических цистеинил-протеаз или каспаз. Все члены семейства каспаз демонстрируют сходное расщепление субстрата в остатке аспартата, и они экспрессируются в виде проферментов. По своим функциям каспазы можно разделить на три группы: первая группа (каспазы 1, 4, 5, 11-14) с ограниченной ролью в апоптозе в основном участвует в реакциях воспаления; вторая группа (каспазы 2, 8-10) служит инициатором апоптоза; а третья группа (каспазы 3, 6 и 7) действуют как его эффекторы. Выделяют два различных, но взаимосвязанных пути активации каспаз [5].

На первом пути происходит взаимодействие рецептора FasL с Fas-лигандом с привлечением FADD (Fas ассоциированный домен смерти), который одним концом связывает с DD (домен смерти), а другим активирует прокаспазу 8, путем ее автопротеолиза и олигомеризации. Впоследствии эффекторные каспазы 3, 6 и 7 также протеолитически активируются, что приводит к расщеплению различных клеточных субстратов [6].

При втором пути активации многие цитотоксические вещества могут атаковать митохондрии, транслоцировать проапоптотические белки семейства Bcl-2, изменять каналы в митохондриальной мембране и высвободить цитохром-с. Через адаптерную молекулу (апоптоз-индуцирующий фактор 1 (Araf-1), цитохром-с и каспаза-9) активируются эффекторные каспазы и запускается каскад каспаз. Интересно, что в некоторых клетках активация каспазы-8 может также активировать путь

гибели клеток через расщепление Bid, проапоптотического белка семейства Bcl-2. Хотя два пути апоптоза могут действовать в одних и тех же клетках, исследования показывают, что определенные типы клеток могут преимущественно использовать один из механизмов апоптоза. В целом первый путь более активен, чем второй путь, в опосредованном рецептором механизме гибели клеток. И наоборот, второй путь более выражен в смерти, вызванной цитотоксическими агентами [7]. Угнетение или усиление любого пути апоптоза запускают пролиферативные или дегенеративные нарушения, включая ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и другие [8].

Семейство Bcl-2 представляет собой группу клеточных белков, которые являются важными регуляторами апоптоза в клетках млекопитающих [9]. Основной локализацией белков Bcl-2 является митохондриальная мембрана. Семейство Bcl-2 насчитывает более 15 членов. Исходя из различий в регуляции апоптоза, члены этого семейства можно разделить на две подгруппы. Первая подгруппа состоит из антиапоптотических белков, таких как Bcl-2, Bcl-x, Mcl-1, Bcl-w, A1 и др.; члены второй являются сторонниками апоптоза: Bax, Bak, Bad, Bik, Hrk, Bid and Bcl-xs. Белки Bcl-2 могут оказывать антиоксидантное действие на стрессовые клетки, предотвращать выброс митохондриального цитохрома C и образовывать комплексы с другими проапоптотическими молекулами, такими как Bax и Bak [10, 11]. В ряде работ было отмечено, что активация Bax и апоптоз с помощью Bim происходят в отсутствие связывания с антиапоптотическими белками Bcl-2 [12, 13].

Механическая сила, создаваемая кровотоком, так называемый «shear-stress», может вызывать ремоделирование эндотелиального слоя, а также стенки сосуда. Отсутствие напряжения сдвига вызывает апоптоз эндотелиальных клеток, и, наоборот, усиление напряжения сдвига его ингибирует. Морфологические исследования атеросклеротически измененных сосудов показывают преобладание апоптоза в постстенотических областях, где преобладает слабое напряжение сдвига [14].

Влияние апоптоза на течение атеросклероза

Интересен факт, что метаболиты оксид азота (NO) могут как усиливать, так и ингибировать апоптоз. Это обусловлено скоростью его образования и взаимодействия с биологическими молекулами, такими как ион металла, активные формы кислорода и др. Усиленный синтез NO действует как проапоптотический модулятор,

активируя каспазы через высвобождение цитохрома С в цитозоль, повышающую регуляцию экспрессии p53 и изменения в экспрессии апоптоз-ассоциированных белков, включая Bcl-2. Тем не менее, низкие или физиологические концентрации NO препятствуют апоптозу клеток, вызванному Fas, TNF α [15].

I.H. Chae et al. доказали, что в отличие от антиапоптотического действия NO на эндотелиальные клетки, он оказывает проапоптотический эффект на ГМК. Механизм NO-индуцированного апоптоза в ГМК у крыс включает увеличение отношения экспрессии гена Bax / Bcl-2, что приводит к высвобождению цитохрома С из митохондрий в цитозоль, в конечном итоге активируя каспазу-3 [16]. Многие исследователи сообщают о высоком проценте апоптотических клеток в прогрессирующем атеросклерозе. Это кажется парадоксом, потому что объем ткани должен уменьшаться, когда уровни апоптоза значительно выше, чем пролиферация. Однако гибель клеток не всегда связана с уменьшением объема ткани. Тот факт, что многие апоптотические клетки накапливаются в бляшках, свидетельствует о том, что система удаления мертвых клеток плохо работает при атеросклерозе. Некоторые апоптотические клетки остаются в бляшке на стадии «мумификации», а не удаляются фагоцитозом [17].

A. Saxena et al. также показали, что индекс апоптоза был высоким при прогрессирующих атеросклеротических поражениях. ГМК были преобладающим типом клеток, подвергающихся гибели. Во всех позитивных апоптотических клетках присутствовали Bax и Bak, в то время как Bcl-x, Bcl-2 отсутствовали. В неапоптотических клетках присутствовал антиапоптотический белок Bcl-xL. Взаимодействие Bcl-2 и Bax определяет дальнейшую судьбу клетки (ее гибель или выживание), а отношение Bcl-2 / Bax является жизненно важным показателем апоптоза [18]. F. Chen et al. доказали, что активность каспазы-3 в атеросклеротической бляшке (АТБ), полученная при нестабильной стенокардии, была повышена [19]. Т.Е. Владимирская с соавт. обнаружили, что запрограммированная гибель клеток почти не определяется в нормальных артериях, едва детектируется в жировых полосках и более распространена в распространенных атеросклеротических поражениях [20].

Генетические маркеры апоптоза

Онкогены, такие как p53 и c-myc, играют важную роль в регуляции апоптоза сосудистых клеток во время атерогенеза. Ген супрессии

опухоли p53 функционирует как антионкоген, связанный с повышенным уровнем регуляции апоптоза. p53 останавливает пролиферацию клеток и может удерживать клетки с повреждением ДНК в фазе G1 клеточного цикла. Он активирует гены Bax или Bid, способствует выходу цитохрома С из митохондрий, индуцирует мРНК Fas. Белок Bcl-2 может отменять эти эффекты [21]. Мутация или взаимодействие с вирусами могут вызывать дисфункцию p53 и, в свою очередь, ингибировать апоптоз [22]. M.R. Bennett et al. сообщили, что p53 и c-myc опосредуют индукцию апоптоза сосудистых ГМК, а Bcl-2 подавляет апоптоз, вызванный c-myc [23]. Ингибирование только p53 оказывает минимальное воздействие на клетки АТБ, но увеличивает продолжительность жизни нормальной ГМК. T. Jacob et al. указывали на повышенную экспрессию p53 в ядрах ГМК меди. У животных обработанных с помощью векторной доставки гена p53, Bax и Bcl-x, p21 были значительно повышены. Bcl-2 наблюдалась только в неинтиме необработанных животных через 14 дней после травмы сосуда. Повышенное присутствие Fas наблюдалось в цитоплазме ГМК, обработанных p53 [24]. E. Speir et al. сообщили, что некоторые из клеток в области рестеноза могут экспрессировать белок p53. Цитомегаловирус человека взаимодействует с промотором p53, что приводит к его инактивации и тем самым к увеличению продолжительности жизни клеток или гипертрофии, приводя к рестозу зоны вмешательства [22].

Протоонкоген c-myc функционирует как ядерный фосфопротеин с определенными свойствами транскрипционных факторов. Он опосредует как гибель, так и пролиферацию клеток способом, зависящим от уровня его экспрессии. Активация c-myc обычно стимулирует рост фибробластов в обычных клеточных культурах, содержащих факторы роста. Однако в культурах, содержащих небольшое количество факторов роста или обработанных цитокинами, сверхэкспрессия c-myc легко приводит к апоптозу. На экспериментальных моделях животных было показано, что после ЧТБА пик экспрессии мРНК c-myc наступал через 2 часа. Антисмысловый олигонуклеотид c-myc уменьшал пиковую экспрессию c-myc на 75% и значительно уменьшал образование неинтимы через 14 дней [25].

M. De Feo et al. обнаружили, что хирургическое вмешательство повлияло на экспрессию связанных с апоптозом генов, вызвав снижение в 3,5 раза отношения Bcl-2 / Bax и в 9 раз Bcl-xL через 4 часа после травмы стенки сосуда по сравнению с неповрежденными артериями.

Применение антисмыслового олигонуклеотида с-тмус усилило апоптоз через данные показатели [26].

Другим фактором транскрипции, участвующим в апоптозе, пролиферации и дифференцировке клеток, является С-Муб. Его роль в повреждении сосудов была исследована ранее как *in vitro*, так и *in vivo*. У мышей лишенных с-Муб, была снижена пролиферация и увеличена гибель ГМК. В клеточных культурах снижение активности с-Муб приводит к уменьшению образования неоинтимы за счет подавления пролиферации ГМК. С-Муб является положительным восходящим регулятором Bcl-2 и многих других пролиферативных факторов [27]. Z.R. Zhu et al. с помощью иммуногистохимического анализа подтвердили, что окрашивание протоонкогена С-Муб и белка Bcl-2 было значительно сильнее в срезах артерий с рестенозом по сравнению с нормальной артериальной стенкой. С-Муб и Bcl-2 были локализованы в меди и неоинтима. Уровень белка Вах был значительно снижен при рестенозе в ГМК, обработанных тромбоцитарным фактором роста [28]. D.L. Lambert et al. определили, что максимальная концентрация с-тмуб была через 18 часов в воспалительных клетках, а в ГМК сосудов — через 3-7 дней после ЧТБА коронарных артерий соответственно. Применение его ингибитора индуцирует апоптоз ГМК и клеток меди [29]. M. Simons et al. сообщили об использовании локальной доставки антисмыслового с-тмуб олигонуклеотида для подавления образования неоинтимы сонной артерии крысы [30].

Митофусин 2 (Mfn-2) (также называемый геном-супрессором гиперплазии) действует как эндогенный ингибитор Ras. Нарушения регуляции экспрессии Mfn-2 приводят к пролиферативным нарушениям сосудов в условиях атеросклероза и рестеноза после повреждения стенки сосудов. На экспериментальных моделях животных экспрессия Mfn-2 подавляет пролиферацию митогенно стимулированных ГМК и блокирует рестеноз, вызванный ЧТБА, путем ингибирования передачи сигналов Ras-Raf-MEK-ERK / MAPK пути. Также значительно увеличивается отношение Вах / Bcl-2, способствуя активации митохондриального пути апоптоза. Увеличение содержание белка Bcl-xL (с помощью векторной доставки) полностью защитило ГМК от gMfn-2-индуцированной активации каспазы-9. Эти данные показывают, что gMfn-2 является важной детерминантой клеточного апоптоза в физиологическом и патологическом условиях, и позволяют предположить, что активация гена может открыть новый терапевтический путь для различных пролиферативных заболеваний [31, 32].

Апоптоз и рестеноз зоны реконструкции

Образование неоинтимы является основной причиной формирования рестеноза зоны реконструкции. Неоинтимальная гиперплазия является адаптивным ответом сосудистой стенки как на травму, так и на гемодинамическое состояние с низким кровотоком. Апоптоз играет важную роль в развитии неоинтимы и рестеноза [33].

В моделях на животных было показано, что апоптоз возникает в первые часы после ЧТБА, и считается, что он является результатом гомеостатического ответа сосудистой стенки на пролиферативные сигналы [34]. Хотя некоторые исследования демонстрируют увеличение апоптоза после ЧТБА, другие фокусируются на недостаточной его регуляции по сравнению с пролиферацией клеток. J. Kamenz et al. (2000) исследовали как пролиферативный, так и апоптотический ответ после баллонной ангиопластики в сонных артериях кролика, показав большую частоту клеточной пролиферации по сравнению с клеточной гибелью, что привело к увеличению неоинтимы на 28-е сутки [35]. J. Huang et al. показали, что апоптоз ГМК возникал только в утолщенной интима через 12 дней после травмы, сопровождаемой их пролиферацией. Процент апоптоза составлял 1,94% на 12-й день и 1,36% на 30-й день соответственно. Низкая частота апоптоза по сравнению с пролиферативными ГМК была характерной чертой рестеноза [36].

Следует также отметить, что показатели апоптоза в послеоперационном периоде в опубликованных исследованиях широко варьируются, причем более высокий процент наблюдался при анализе ткани в течение первого часа после ЧТБА [37]. Различия в показателях частоты клеточной гибели, возможно, связаны с тем фактом, что анализ ткани проводился в разные моменты времени после ангиопластики. Клинические исследования, проведенные на людях, дают различные данные по апоптозу, пролиферации и рестенозу, не соответствующие друг другу. Апоптоз и пролиферация клеток либо уменьшались, либо увеличивались в рестенозированных артериях по сравнению с первичным атеросклеротическим поражением артерий [38]. J.M. Isner et al. продемонстрировали, что до 93% образцов зоны рестеноза содержат очаги апоптоза и 63% в первичных атеросклеротических поражениях [39]. E. Durand et al. показали, что после ЧТБА профили клеточной пролиферации и апоптоза были сходными, но пик клеточной пролиферации произошел

приблизительно на четыре дня раньше, чем пик апоптоза в неоинтимае и меди. Напротив, апоптоз и пролиферация клеток были примерно синхронными в адвентиции. Скорость апоптоза была низкой в контрольных и дилатированных артериях через 2 часа после ангиопластики на уровне неоинтимы, меди и адвентиции; достигла максимума на 7-й день в неоинтимае и меди, оставалась высокой до 14-го дня и вернулась к исходному уровню только к 28-му дню. Уровень апоптоза был особенно высоким в ГМК и макрофагах. Активность апоптоза положительно коррелировала с ремоделированием артерий в неоинтимае и меди и обратно коррелировала с остаточным стенозом [40]. С другой стороны, A.H. Nassan et al. показали, что отрицательное ремоделирование коронарных артерий после эндартерэктомии было связано с повышенной скоростью апоптоза интимы. Авторы предполагают, что повышенный апоптоз обусловлен обширным заживлением АТБ после эпизодов их разрыва [41].

Особую роль отводят NO в развитии рестеноза после ЧТБА. NO может как индуцировать, так и ингибировать гибель ГМК в зависимости от различного окислительно-восстановительного состояния NO. Антиапоптотическая активность NO была связана с увеличением уровня Bcl-2, ингибированием Вах и S-нитрозилированием каспаз. Также было обнаружено, что NO может увеличить концентрацию белка Вах посредством повышения уровня p53 [42].

I.K. Tounpoulis et al. обнаружили, что апоптоз, практически не возникает после ангиопластики при рестенозе зоны вмешательства. После ЧТБА экспрессии Bcl-2 и пероксинитрита были обнаружены в первый день и достигли своего максимума в меди на 7-й день, в неоинтимае — на 15-й день. Обнаружение нитротирозинов связано со снижением уровня NO (NO расходуется в реакции с O₂-), что приводит к увеличению уровня белка Bcl-2. Окислительный стресс возникает после ангиопластики, приводит к увеличению пероксинитрита, а повышенная экспрессия Bcl-2 противодействует этому, предотвращая апоптоз и гибель клеток [43]. L.R. Spiguel et al. выявили раннее начало клеточной пролиферации и апоптоза через 24 часа, которые продолжались в течение как минимум 72 часов после травмы стенки сосуда. Как ни парадоксально, это увеличение апоптоза ГМК связано со значительным увеличением неоинтимального утолщения через 28 дней. Одним из возможных объяснений

является то, что апоптотические клетки индуцируют высвобождение факторов роста и цитокинов, которые посредством паракринного эффекта индуцируют пути ERK1 / 2, приводящие к увеличению пролиферации ГМК. Ответ неоинтимы опосредуется через активацию митоген-активируемой протеинкиназы, модуляции цитоскелета из-за изменений параметров артериального потока или медиаторов воспаления и тромбоцитов. Одновременное увеличение как апоптоза, так и пролиферации свидетельствует о сильной реакции ремоделирования артерий [44]. R. Shibata на моделях животных показал, что на 7 сутки после оперативного вмешательства увеличилась экспрессия антиапоптотических белков Mcl-1 в 8 раз и Bcl-xL в 5 раз, тогда как проапоптотический Вах незначительно увеличивался в 1,5 раза [45]. Z. Zhao et al. доказали, что индуцированный апоптоз ГМК эффективно ингибирует экспериментальный рестеноз после повреждения артерии посредством подавления Bcl-2 и усиления экспрессии Вах [46]. А.С. Пшенников с соавт. отметили, что структурные и ультраструктурные изменения при экспериментальном моделировании ишемического и реперфузионного повреждения не имеют существенной разницы [47].

После 20-летнего междисциплинарного анализа механизмов взаимодействия семейства белков Bcl-2 появилась возможность терапевтического использования препаратов данных белков для лечения заболеваний человека. На сегодняшний день ведется доклинические исследования низкомолекулярных и пептидных ингибиторов белков проапоптотического семейства Bcl-2. Антисмысловое терапевтическое средство Bcl-2, Gena sense, проходит клинические испытания III фазы. Для клиницистов и ученых, открывших Bcl-2, и для тех, кто впоследствии посвятил свою жизнь изучению белков семейства Bcl-2 и нацеливанию на них, успешный перевод этих усилий в клинику в форме одобренных FDA лекарств является важным достижением [48, 49].

Заключение

На сегодняшний день до конца остается неясна роль показателей апоптоза в развитии атеросклероза и его основных осложнений. Требуется дальнейшее изучение данной проблемы для более глубокого понимания патогенеза атеросклероза и рестеноза зоны реконструкции и, соответственно, разработки эффективных методов лечения.

Финансирование

Работа выполнена за счет внебюджетных средств Рязанского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Папоян СА, Шеголев АА, Радченко АН, Громов ДГ, Мутаев ММ, Сазонов МЮ, Ишевский АГ. Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения поражений поверхностной бедренной артерии типов С и D по классификации TASC II. *Ангиология и Сосуд Хирургия*. 2018;24(1):73-77. <https://cyberleninka.ru/article/n/otdalennye-rezultaty-entovaskulyarnogo-lecheniya-porazheniya-poverhnostnoy-bedrennoy-arterii>
2. Roh JW, Ko YG, Ahn CM, Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Choi D, Hong MK, Jang Y. Risk factors for restenosis after drug-coated balloon angioplasty for complex femoropopliteal arterial occlusive disease. *Ann Vasc Surg*. 2019 Feb;55:45-54. doi: 10.1016/j.avsg.2018.06.015
3. Zhou Y, Zhang Z, Lin S, Xiao J, Ai W, Wang J, Li Y, Li Q. Comparative Effectiveness of endovascular treatment modalities for de novo femoropopliteal lesions: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endovasc Ther*. 2020;27(1):42-59. doi: 10.1177/15266602819895996
4. Choe N, Kwon DH, Shin S, Kim YS, Kim YK, Kim J, Ahn Y, Eom GH, Kook H. The microRNA miR-124 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by targeting S100 calcium-binding protein A4 (S100A4). *FEBS Lett*. 2017 Apr;591(7):1041-52. doi: 10.1002/1873-3468.12606
5. Хавинсон ВХ, Линькова НС, Дудков АВ, Дятлова АС. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. *Успехи Современной Биологии*. 2018;138(2):126-37. doi: <https://doi.org/10.7868/S0042132418020023>
6. Григорьев МЮ, Имянитов ЕН, Хансон КП. Апоптоз в норме и патологии. *Мед Акад Журн*. 2003;3(3):3-11.
7. Варга ОЮ, Рябков ВА. Апоптоз: понятие, механизмы реализации, значение. *Экология Человека*. 2006;(7):28-32. <https://cyberleninka.ru/article/n/apoptoz-ponyatie-mehanizmy-realizatsii-znachenie>
8. Wang X, Guo Z, Ding Z, Mehta JL. Inflammation, Autophagy, and Apoptosis After Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018 Apr 21;7(9). pii: e008024. doi: 10.1161/JAHA.117.008024
9. Hockings C, Alsop AE, Fennell SC, Lee EF, Fairlie WD, Dewson G, Kluck RM. Mcl-1 and Bcl-xL sequestration of Bak confers differential resistance to BH3-only proteins. *Cell Death Differ*. 2018 Mar;25(4):721-34. doi: 10.1038/s41418-017-0010-6
10. Alzate JM, Montoya-Florez LM, Pérez JE, Rocha NS, Pedraza-Ordóñez FJ. The role of the multi-drug resistance 1, p53, b cell lymphoma 2, and bcl 2-associated X genes in the biologic behavior and chemotherapeutic resistance of canine transmissible

- venereal tumors. *Vet Clin Pathol*. 2019 Dec;48(4):730-39. doi: 10.1111/vcp.12805
11. Рыжов СВ, Новиков ВВ. Молекулярные механизмы апоптотических процессов. *Рос Биотерапевт Журн*. 2002;1(1):27-33. <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-mehanizmy-apoptoticheskikh-protsessov>
12. Weber A, Paschen SA, Heger K, Wilfling F, Frankenberg T, Bauerschmitt H, Seiffert BM, Kirschnek S, Wagner H, Häcker G. BimS-induced apoptosis requires mitochondrial localization but not interaction with anti-apoptotic Bcl-2 proteins. *J Cell Biol*. 2007 May 21;177(4):625-36. doi: 10.1083/jcb.200610148
13. Kutuk O, Basaga H. Bcl-2 protein family: implications in vascular apoptosis and atherosclerosis. *Apoptosis*. 2006 Oct;11(10):1661-75. doi: 10.1007/s10495-006-9402-7
14. Fitzgerald TN, Shepherd BR, Asada H, Teso D, Muto A, Fancher T, Pimiento JM, Maloney SP, Dardik A. Laminar shear stress stimulates vascular smooth muscle cell apoptosis via the Akt pathway. *J Cell Physiol*. 2008 Aug;216(2):389-95. doi: 10.1002/jcp.21404
15. Choi BM, Pae HO, Jang SI, Kim YM, Chung HT. Nitric oxide as a pro-apoptotic as well as anti-apoptotic modulator. *J Biochem Mol Biol*. 2002;35(1):116-126. doi:10.5483/bmbrep.2002.35.1.116
16. Chae IH, Park KW, Kim HS, Oh BH. Nitric oxide-induced apoptosis is mediated by Bax/Bcl-2 gene expression, transition of cytochrome c, and activation of caspase-3 in rat vascular smooth muscle cells. *Clin Chim Acta*. 2004 Mar;341(1-2):83-91. doi: 10.1016/j.cccn.2003.11.009
17. Kockx MM, Knaapen MW. The role of apoptosis in vascular disease. *J Pathol*. 2000 Feb;190(3):267-80. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<267::AID-PATH523>3.0.CO;2-A
18. Saxena A, McMeekin JD, Thomson DJ. Expression of Bcl-x, Bcl-2, Bax, and Bak in endarterectomy and atherectomy specimens. *J Pathol*. 2002 Mar;196(3):335-42. doi: 10.1002/path.1040
19. Chen F, Eriksson P, Kimura T, Herzfeld I, Valen G. Apoptosis and angiogenesis are induced in the unstable coronary atherosclerotic plaque. *Coron Artery Dis*. 2005 May;16(3):191-97. DOI: 10.1097/00019501-200505000-00009
20. Владимирская ТЭ, Швед ИА, Демидчик ЮЕ. Соотношение экспрессии белков Bcl-2 и Вах в стенке коронарных артерий, пораженных атеросклерозом. *Изв Нац Акад Наук Беларуси. Сер. мед наук*. 2015;(4):51-55. <https://vestimed.belnauka.by/jour/article/view/213>
21. Miyashita T, Harigai M, Hanada M, Reed JC. Identification of a p53-dependent negative response element in the bcl-2 gene. *Cancer Res*. 1994 Jun 15;54(12):3131-35. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/54/12/3131.full.pdf>
22. Speir E, Modali R, Huang ES, Leon MB, Shawl F, Finkel T, Epstein SE. Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science*. 1994 Jul 15;265(5170):391-94. doi: 10.1126/science.8023160
23. Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of rat vascular smooth muscle cells is regulated by p53-dependent and independent pathways. *Circ Res*. 1995;77(2):266-73. doi: 10.1161/01.res.77.2.266
24. Jacob T, Hingorani A, Ascher E. p53 gene therapy modulates signal transduction in the apoptotic and cell cycle pathways downregulating neointimal hyperplasia.

- Vasc Endovascular Surg.* 2012 Jan;46(1):45-53. doi: 10.1177/1538574411422277
25. Fanidi A, Harrington E, Evan G. Cooperative interaction between c -myc and bcl-2 proto-oncogenes. *Nature.* 1992; 359:554-556. doi: 10.1038/359554a0
 26. De Feo M, Forte A, Onorati F, Renzulli A, Cipollaro M, Cotrufo M, Rossi F, Cascino A. Rat carotid arteriotomy: c-myc is involved in negative remodelling and apoptosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2006 Jan;7(1):61-67. doi: 10.2459/01.JCM.0000199779.92967.59
 27. Farrell KA, Withers SB, Holt CM. C-Myb function in the vessel wall. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011 Jun 1;3:968-77. doi: 10.2741/e302
 28. Zhu ZR, He Q, Wu WB, Chang GQ, Yao C, Zhao Y, Wang M, Wang SM. MiR-140-3p is Involved in In-Stent Restenosis by Targeting C-Myb and BCL-2 in Peripheral Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Nov 1;25(11):1168-1181. doi: 10.5551/jat.44024
 29. Lambert DL, Malik N, Shepherd L, Gunn J, Francis SE, King A, Crossman DC, Cumberland DC, Holt CM. Localization of c-Myb and induction of apoptosis by antisense oligonucleotide c-Myb after angioplasty of porcine coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Nov;21(11):1727-32. doi: 10.1161/hq1101.098552
 30. Simons M, Edelman ER, DeKeyser JL, Langer R, Rosenberg RD. Antisense c-myb oligonucleotides inhibit intimal arterial smooth muscle cell accumulation in vivo. *Nature.* 1992 Sep 3;359(6390):67-70. doi: 10.1038/359067a0
 31. Guo X, Chen KH, Guo Y, Liao H, Tang J, Xiao RP. Mitofusin 2 triggers vascular smooth muscle cell apoptosis via mitochondrial death pathway. *Circ Res.* 2007 Nov 26;101(11):1113-22. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.157644
 32. Chien KR, Hoshijima M. Unravelling Ras signals in cardiovascular disease. *Nat Cell Biol.* 2004 Sep;6(9):807-8. doi: 10.1038/ncb0904-807
 33. Калинин РЕ, Сучков ИА, Пшенников АС, Слепнев АА. Эффективность L-аргинина в лечении атеросклероза артерий нижних конечностей и профилактики рестеноза зоны реконструкции. *Вестн Иван Мед Акад.* 2013;18(2):18-21. <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-l-arginina-v-lechenii-ateroskleroza-arteriy-nizhnih-konechnostey-i-profilaktike-restenoza-zony-rekonstruktsii>
 34. Spiguel LR, Chandiwal A, Vosicky JE, Weichselbaum RR, Skelly CL. Concomitant proliferation and caspase-3 mediated apoptosis in response to low shear stress and balloon injury. *J Surg Res.* 2010 Jun 1;161(1):146-55. doi: 10.1016/j.jss.2008.11.001
 35. Kamenz J, Seibold W, Wohlfrom M, Hanke S, Heise N, Lenz C, Hanke H. Incidence of intimal proliferation and apoptosis following balloon angioplasty in an atherosclerotic rabbit model. *Cardiovasc Res.* 2000 Feb;45(3):766-76. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00355-7
 36. Huang J, Yin H, Leng J, Yao Y, Yao R, Peng T, Li J. Evidence of apoptotic smooth muscle cells in proliferative intima of injured arteries. *Chin Med J (Engl).* 2000 Jan;113(1):10-13. doi: 10.3760/cma.j.isn.0366-6999.2000.01.103
 37. Perlman H, Maillard L, Krasinski K, Walsh K. Evidence for the rapid onset of apoptosis in medial smooth muscle cells after balloon injury. *Circulation.* 1997;95(4):981-87. doi:10.1161/01.cir.95.4.981
 38. Bauriedel G, Schluckebier S, Hutter R, Welsch U, Kandolf R, Lüderitz B, Prescott MF. Apoptosis in restenosis versus stable-angina atherosclerosis: implications for the pathogenesis of restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Jul;18(7):1132-39. doi: 10.1161/01.atv.18.7.1132
 39. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation.* 1995 Jun 1;91(11):2703-11. doi: 10.1161/01.cir.91.11.2703
 40. Durand E, Mallat Z, Addad F, Vilde F, Desnos M, Guérot C, Tedgui A, Lafont A. Time courses of apoptosis and cell proliferation and their relationship to arterial remodeling and restenosis after angioplasty in an atherosclerotic rabbit model. *J Am Coll Cardiol.* 2002 May 15;39(10):1680-85. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01831-4
 41. Hassan AH, Lang IM, Ignatescu M, Ullrich R, Bonderman D, Wexberg P, Weidinger F, Glogar HD. Increased intimal apoptosis in coronary atherosclerotic vessel segments lacking compensatory enlargement. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Nov 1;38(5):1333-39. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01569-8
 42. Duran X, Vilahur G, Badimon L. Exogenous in vivo NO-donor treatment preserves p53 levels and protects vascular cells from apoptosis. *Atherosclerosis.* 2009 Jul;205(1):101-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.016
 43. Toumpoulis IK, Malamou-Mitsi VD, Michalis LK, Katsouras C, Gloustanou G, Galaris D, Bai M, Vardakas D, Agnantis N, Sideris DA. Apoptosis bcl-2 and nitrotyrosine expression in an angioplasty-restenosis rabbit: an experimental model. *Int J Surg.* 2007;5(4):260-66. doi: 10.1016/j.ijsu.2007.01.003
 44. Spiguel LR, Chandiwal A, Vosicky JE, Weichselbaum RR, Skelly CL. Concomitant proliferation and caspase-3 mediated apoptosis in response to low shear stress and balloon injury. *J Surg Res.* 2010 Jun 1;161(1):146-55. doi: 10.1016/j.jss.2008.11.001
 45. Shibata R, Kai H, Seki Y, Kato S, Wada Y, Hanakawa Y, Hashimoto K, Yoshimura A, Imaizumi T. Inhibition of STAT3 prevents neointima formation by inhibiting proliferation and promoting apoptosis of neointimal smooth muscle cells. *Hum Gene Ther.* 2003 May 1;14(7):601-10. doi: 10.1089/104303403321618128
 46. Zhao Z, Huang C, Wang J, Jiang H, Li J, Wang X. Effect of arsenic trioxide on inhibition of restenosis after rabbit vascular injury and its mechanism. *Chin Med J (Engl).* 2002 Nov;115(11):1608-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609071>
 47. Пшенников АС, Деев ВВ. Морфологическая иллюстрация изменений артериального эндотелия на фоне ишемического и реперфузионного повреждений. *Рос Мед-Биол Вестн им Акад ИП Павлова.* 2018;26(2):184-94. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018262184-194
 48. Walensky LD. BCL-2 in the crosshairs: tipping the balance of life and death. *Cell Death Differ.* 2006 Aug;13(8):1339-50. doi: 10.1038/sj.cdd.4401992
 49. Шпакова ВС, Гамбарян СП, Рукояткина НИ, Кривченко АИ. Высокоаффинный ингибитор белка BCL-XL активирует протеинкиназу А в тромбоцитах и блокирует их активацию. *Рос Физиол Журн им ИМ Сеченова.* 2018;104(9):1106-15. doi:10.7868/S0869813918090095

REFERENCES

1. Papoian SA, Shhegolev AA, Radchenko AN, Gromov DG, Mutaev MM, Sazonov MJu, Ishevskij

- AG. Otdalennye rezul'taty jendovaskuljarnogo lechenija porazhenij poverhnostnoj bedrennoj arterii tipov S i D po klassifikacii TASC II. *Angiologija i Sosud Hirurgija*. 2018;24(1):73-77. <https://cyberleninka.ru/article/n/otdalennye-rezultaty-endovaskulyarnogo-lecheniya-porazheniya-poverhnostnoy-bedrennoj-arterii> (In Russ.)
2. Roh JW, Ko YG, Ahn CM, Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Choi D, Hong MK, Jang Y. Risk factors for restenosis after drug-coated balloon angioplasty for complex femoropopliteal arterial occlusive disease. *Ann Vasc Surg*. 2019 Feb;55:45-54. doi: 10.1016/j.avsg.2018.06.015
3. Zhou Y, Zhang Z, Lin S, Xiao J, Ai W, Wang J, Li Y, Li Q. Comparative Effectiveness of endovascular treatment modalities for de novo femoropopliteal lesions: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endovasc Ther*. 2020;27(1):42-59. doi: 10.1177/1526602819895996
4. Choe N, Kwon DH, Shin S, Kim YS, Kim YK, Kim J, Ahn Y, Eom GH, Kook H. The microRNA miR-124 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by targeting S100 calcium-binding protein A4 (S100A4). *FEBS Lett*. 2017 Apr;591(7):1041-52. doi: 10.1002/1873-3468.12606
5. Havinson VH, Lin'kova NS, Dudkov AV, Djatlova AS. Molekuljarnye markery kaspaza-zavisimogo i mitohondrial'nogo apoptoza: rol' v razvitii patologii i v processah kletocznego starenija. *Uspehi Sovrem Biologii*. 2018;138(2):126-37. doi: <https://doi.org/10.7868/S0042132418020023> (In Russ.)
6. Grigor'ev MJu, Imjanitov EN, Hanson KP. Apoptoz v norme i patologii. *Med Akad Zhurn*. 2003;3(3):3-11. (In Russ.)
7. Varga OYu, Ryabkov VA. Apoptosis: concept. mechanisms of realization. Significance. *Jekologija Cheloveka*. 2006;(7):28-32. <https://cyberleninka.ru/article/n/apoptoz-ponyatie-mehanizmy-realizatsii-znachenie>. (In Russ.)
8. Wang X, Guo Z, Ding Z, Mehta JL. Inflammation, Autophagy, and Apoptosis After Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018 Apr 21;7(9). pii: e008024. doi: 10.1161/JAHA.117.008024
9. Hockings C, Alsop AE, Fennell SC, Lee EF, Fairlie WD, Dewson G, Kluck RM. Mcl-1 and Bcl-xL sequestration of Bak confers differential resistance to BH3-only proteins. *Cell Death Differ*. 2018 Mar;25(4):721-34. doi: 10.1038/s41418-017-0010-6
10. Alzate JM, Montoya-Florez LM, Pérez JE, Rocha NS, Pedraza-Ordóñez FJ. The role of the multi-drug resistance 1, p53, b cell lymphoma 2, and bcl 2-associated X genes in the biologic behavior and chemotherapeutic resistance of canine transmissible venereal tumors. *Vet Clin Pathol*. 2019 Dec;48(4):730-39. doi: 10.1111/vcp.12805
11. Ryzjov SV, Novikov VV. Molecular mechanisms of apoptotic process. *Ros Bioterapevt Zhurn*. 2002;1(1):27-33. <https://cyberleninka.ru/article/n/molekuljarnye-mehanizmy-apopticheskikh-protsessov> (In Russ.)
12. Weber A, Paschen SA, Heger K, Wilfling F, Frankenberg T, Bauerschmitt H, Seiffert BM, Kirschnek S, Wagner H, Häcker G. BimS-induced apoptosis requires mitochondrial localization but not interaction with anti-apoptotic Bcl-2 proteins. *J Cell Biol*. 2007 May 21;177(4):625-36. doi: 10.1083/jcb.200610148
13. Kutuk O, Basaga H. Bcl-2 protein family: implications in vascular apoptosis and atherosclerosis. *Apoptosis*. 2006 Oct;11(10):1661-75. doi: 10.1007/s10495-006-9402-7
14. Fitzgerald TN, Shepherd BR, Asada H, Teso D, Muto A, Fancher T, Pimiento JM, Maloney SP, Dardik A. Laminar shear stress stimulates vascular smooth muscle cell apoptosis via the Akt pathway. *J Cell Physiol*. 2008 Aug;216(2):389-95. doi: 10.1002/jcp.21404
15. Choi BM, Pae HO, Jang SI, Kim YM, Chung HT. Nitric oxide as a pro-apoptotic as well as anti-apoptotic modulator. *J Biochem Mol Biol*. 2002;35(1):116-126. doi:10.5483/bmbrep.2002.35.1.116
16. Chae IH, Park KW, Kim HS, Oh BH. Nitric oxide-induced apoptosis is mediated by Bax/Bcl-2 gene expression, transition of cytochrome c, and activation of caspase-3 in rat vascular smooth muscle cells. *Clin Chim Acta*. 2004 Mar;341(1-2):83-91. doi: 10.1016/j.cccn.2003.11.009
17. Kockx MM, Knaapen MW. The role of apoptosis in vascular disease. *J Pathol*. 2000 Feb;190(3):267-80. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<267::AID-PATH523>3.0.CO;2-A
18. Saxena A, McMeekin JD, Thomson DJ. Expression of Bcl-x, Bcl-2, Bax, and Bak in endarterectomy and atherectomy specimens. *J Pathol*. 2002 Mar;196(3):335-42. doi: 10.1002/path.1040
19. Chen F, Eriksson P, Kimura T, Herzfeld I, Valen G. Apoptosis and angiogenesis are induced in the unstable coronary atherosclerotic plaque. *Coron Artery Dis*. 2005 May;16(3):191-97. DOI: 10.1097/00019501-200505000-00009
20. Vladimirskaia TE, Shved IA, Demidchik YE. Ratio of expression of the Bcl-2 and Bax proteins in the atherosclerotic coronary artery wall. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2015;(4):51-55. (In Russ.)
21. Miyashita T, Harigai M, Hanada M, Reed JC. Identification of a p53-dependent negative response element in the bcl-2 gene. *Cancer Res*. 1994 Jun 15;54(12):3131-35. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/54/12/3131.full.pdf>
22. Speir E, Modali R, Huang ES, Leon MB, Shawl F, Finkel T, Epstein SE. Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science*. 1994 Jul 15;265(5170):391-94. doi: 10.1126/science.8023160
23. Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of rat vascular smooth muscle cells is regulated by p53-dependent and independent pathways. *Circ Res*. 1995;77(2):266-73. doi: 10.1161/01.res.77.2.266
24. Jacob T, Hingorani A, Ascher E. p53 gene therapy modulates signal transduction in the apoptotic and cell cycle pathways downregulating neointimal hyperplasia. *Vasc Endovascular Surg*. 2012 Jan;46(1):45-53. doi: 10.1177/1538574411422277
25. Fanidi A, Harrington E, Evan G. Cooperative interaction between c -myc and bcl-2 proto-oncogenes. *Nature*. 1992; 359:554-556. doi: 10.1038/359554a0
26. De Feo M, Forte A, Onorati F, Renzulli A, Cipollaro M, Cotrufo M, Rossi F, Cascino A. Rat carotid arteriotomy: c-myc is involved in negative remodelling and apoptosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006 Jan;7(1):61-67. doi: 10.2459/01.JCM.0000199779.92967.59
27. Farrell KA, Withers SB, Holt CM. C-Myb function in the vessel wall. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011 Jun 1;3:968-77. doi: 10.2741/e302
28. Zhu ZR, He Q, Wu WB, Chang GQ, Yao C, Zhao Y, Wang M, Wang SM. MiR-140-3p is Involved in In-Stent Restenosis by Targeting C-Myb and BCL-

- 2 in Peripheral Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Nov 1;25(11):1168-1181. doi: 10.5551/jat.44024
29. Lambert DL, Malik N, Shepherd L, Gunn J, Francis SE, King A, Crossman DC, Cumberland DC, Holt CM. Localization of c-Myb and induction of apoptosis by antisense oligonucleotide c-Myb after angioplasty of porcine coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Nov;21(11):1727-32. doi: 10.1161/hq1101.098552
30. Simons M, Edelman ER, DeKeyser JL, Langer R, Rosenberg RD. Antisense c-myb oligonucleotides inhibit intimal arterial smooth muscle cell accumulation in vivo. *Nature*. 1992 Sep 3;359(6390):67-70. doi: 10.1038/359067a0
31. Guo X, Chen KH, Guo Y, Liao H, Tang J, Xiao RP. Mitofusin 2 triggers vascular smooth muscle cell apoptosis via mitochondrial death pathway. *Circ Res*. 2007 Nov 26;101(11):1113-22. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.157644
32. Chien KR, Hoshijima M. Unravelling Ras signals in cardiovascular disease. *Nat Cell Biol*. 2004 Sep;6(9):807-8. doi: 10.1038/ncb0904-807
33. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Slepnev AA. Эффективность L-аргинина в лечении атеросклероза артерий нижних конечностей и профилактике рестеноза зоны реконструкции. *Vestn Ivan Med Akad*. 2013;18(2):18-21. <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-l-arginina-v-lechenii-ateroskleroza-arteriy-nizhnih-konechnostey-i-profilaktike-restenoza-zony-rekonstruktsii> (In Russ.)
34. Spiguel LR, Chandiwal A, Vosicky JE, Weichselbaum RR, Skelly CL. Concomitant proliferation and caspase-3 mediated apoptosis in response to low shear stress and balloon injury. *J Surg Res*. 2010 Jun 1;161(1):146-55. doi: 10.1016/j.jss.2008.11.001
35. Kamenz J, Seibold W, Wohlfrom M, Hanke S, Heise N, Lenz C, Hanke H. Incidence of intimal proliferation and apoptosis following balloon angioplasty in an atherosclerotic rabbit model. *Cardiovasc Res*. 2000 Feb;45(3):766-76. doi: 10.1016/S0008-6363(99)00355-7
36. Huang J, Yin H, Leng J, Yao Y, Yao R, Peng T, Li J. Evidence of apoptotic smooth muscle cells in proliferative intima of injured arteries. *Chin Med J (Engl)*. 2000 Jan;113(1):10-13. doi: 10.3760/cma.j.isn.0366-6999.2000.01.103
37. Perlman H, Maillard L, Krasinski K, Walsh K. Evidence for the rapid onset of apoptosis in medial smooth muscle cells after balloon injury. *Circulation*. 1997;95(4):981-87. doi:10.1161/01.cir.95.4.981
38. Bauriedel G, Schluckebier S, Hutter R, Welsch U, Kandolf R, Luderitz B, Prescott MF. Apoptosis in restenosis versus stable-angina atherosclerosis: implications for the pathogenesis of restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Jul;18(7):1132-39. doi: 10.1161/01.atv.18.7.1132
39. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation*. 1995 Jun 1;91(11):2703-11. doi: 10.1161/01.cir.91.11.2703
40. Durand E, Mallat Z, Addad F, Vilde F, Desnos M, Guérot C, Tedgui A, Lafont A. Time courses of apoptosis and cell proliferation and their relationship to arterial remodeling and restenosis after angioplasty in an atherosclerotic rabbit model. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May 15;39(10):1680-85. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01831-4
41. Hassan AH, Lang IM, Ignatescu M, Ullrich R, Bonderman D, Wexberg P, Weidinger F, Glogar HD. Increased intimal apoptosis in coronary atherosclerotic vessel segments lacking compensatory enlargement. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 1;38(5):1333-39. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01569-8
42. Duran X, Vilahur G, Badimon L. Exogenous in vivo NO-donor treatment preserves p53 levels and protects vascular cells from apoptosis. *Atherosclerosis*. 2009 Jul;205(1):101-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.016
43. Tzoumpoulis IK, Malamou-Mitsi VD, Michalis LK, Katsouras C, Gloustanou G, Galaris D, Bai M, Vardakas D, Agnantis N, Sideris DA. Apoptosis bcl-2 and nitrotyrosine expression in an angioplasty-restenosis rabbit: an experimental model. *Int J Surg*. 2007;5(4):260-66. doi: 10.1016/j.ijss.2007.01.003
44. Spiguel LR, Chandiwal A, Vosicky JE, Weichselbaum RR, Skelly CL. Concomitant proliferation and caspase-3 mediated apoptosis in response to low shear stress and balloon injury. *J Surg Res*. 2010 Jun 1;161(1):146-55. doi: 10.1016/j.jss.2008.11.001
45. Shibata R, Kai H, Seki Y, Kato S, Wada Y, Hanakawa Y, Hashimoto K, Yoshimura A, Imaizumi T. Inhibition of STAT3 prevents neointima formation by inhibiting proliferation and promoting apoptosis of neointimal smooth muscle cells. *Hum Gene Ther*. 2003 May 1;14(7):601-10. doi: 10.1089/104303403321618128
46. Zhao Z, Huang C, Wang J, Jiang H, Li J, Wang X. Effect of arsenic trioxide on inhibition of restenosis after rabbit vascular injury and its mechanism. *Chin Med J (Engl)*. 2002 Nov;115(11):1608-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609071>
47. Pshennikov AS, Deev RV. Morphological illustration of alterations in the arterial endothelium in ischemic and reperfusion injuries. *Ros Med-Biol Vestn im Akad IP Pavlova*. 2018;26(2):184-94. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018262184-194 (In Russ.)
48. Walensky LD. BCL-2 in the crosshairs: tipping the balance of life and death. *Cell Death Differ*. 2006 Aug;13(8):1339-50. doi: 10.1038/sj.cdd.4401992
49. Shpakova VS, Gambaryan SP, Rukoyatkina NI, Krivchenko AI. High-affinity inhibitor of bcl-x_i protein activates protein kinase a in platelets and blocks their activation. *Ros Fiziol Zhurn im IM Sechenova*. 2018;104(9):1106-15. doi: 10.7868/S0869813918090095 (In Russ.)

Адрес для корреспонденции

390026, Российская Федерация,
г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9,
Рязанский государственный
медицинский университет,
кафедра сердечно-сосудистой,
рентгенэндоваскулярной, оперативной
хирургии и топографической анатомии,
тел.: +7 4912 46-08-03,
e-mail: Suchkov_med@mail.ru,
Сучков Игорь Александрович

Address for correspondence

390026, Russian Federation, Ryazan,
Vysokovoltynaya str. 9,
Ryazan State Medical University,
the Department of Cardiovascular,
Endovascular, Operative Surgery
and Topographic Anatomy
tel. +7 4912 46-08-03,
e-mail: Suchkov_med@mail.ru
Suchkov Igor A.

Сведения об авторах

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Сучков Игорь Александрович, д.м.н., профессор, проректор по научной работе и инновационному развитию, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Климентова Эмма Анатольевна, аспирант, кафедра сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-4855-9068>

Егоров Андрей Александрович, к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-0768-7602>

Информация о статье

Поступила 24 декабря 2019 г.

Принята в печать 13 июля 2020 г.

Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.

Information about the authors

Kalinin Roman E., MD, Professor, Rector, Head of the Department of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Suchkov Igor A., MD, Professor, Vice-Rector for Research and Innovative Development, Professor of the Department of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Klimentova Emma A., Post-Graduate Student of the Department of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-4855-9068>

Egorov Andrei A., PhD, Associate Professor of the Department of cardiovascular, endovascular, operative surgery and topographic anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-0768-7602>

Article history

Arrived: 24 December 2019

Accepted for publication: 13 July 2020

Available online: 1 September 2020